

## 1 3. 血液・安全性研究部

部長 瀨口 功

### 概 要

血液・安全性研究部はワクチン、血液製剤、及び体外診断薬の品質に関する国家検定・検査および標準品の整備、またこれらの業務に関連した科学的調査・研究を行っている。当部は4室で構成されており、第1室（血液製剤室）は血液製剤に関わる業務、第2室（輸血病態室）は輸血関連病態に関わる業務、第3室（物理化学室）は物理化学に関わる業務、第4室（ワクチン・血液室）は安全性（一般毒性試験など）に関わる業務を行っている。

検定業務においては、新たなワクチンの需要が高まり、国家検定に関する業務も増大している。このような状況の中、平成24年度は不活化ポリオワクチン、沈降精製DPT 不活化ポリオ混合ワクチン、沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）、沈降13価肺炎球菌ワクチン、細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）の承認前検査を行うとともに検定の準備を行った。ワクチンの品質の均一性を確認するための試験の充実を図るとともに、その効率化を図らなくてはならない。すなわち、試験のスリム化を目指す一方で、新規に導入されたワクチンについては十分なチェックを行っていききたい。こうした中、平成24年度に生物学的製剤基準の組換え沈降B型肝炎ワクチンに対する異常毒性否定試験の実施回数の検討を行ったことは大きな動きといえよう。また試験精度の向上を目指し、感染研とメーカー間の同一試験法における試験結果の乖離を極力小さなものにすべく、試験法の改良や試験に用いる共通の参照品の整備に加え、試験法の開発を積極的に図っていく。

体外診断用医薬品においては、B型肝炎ウイルス表面抗原試薬、C型肝炎ウイルス抗体試薬および血液型判定試薬の製造販売承認に係る承認前試験を当部が担当している。平成24年度は抗HCV抗体検査試薬2件、HBs抗原検査試薬4件の申請があった。また、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの感染症国内検体パネルの整備をウイルス2部と協力して進め、平成25年4月より厚生労働省の感染症検体パネル事業の枠組みで感染研からの配布に至った。今後、承認申請および審査の一層の効率化が期待される。さらに、平成24年度は体外診断用医薬品の試薬間の検出感度や特異性を客観的に検討す

る目的で、B型肝炎ウイルスに関連した体外診断用医薬品の性能比較調査を実施した。今後も定期的にも実施したいと考えている。

国際協力業務については、多くの部員がJICA等の研修事業において講師をつとめた。また、生物学的製剤に関するWHOの会議に出席するとともに、WHO国際標準品制定に関しB型肝炎ウイルスのHBe抗原、抗HBe抗体の国際標準品候補品の共同測定を行った。今後も品質管理試験法の改良や試験に用いる標準品、参照品の整備にも積極的に取り組み、試験の精度および信頼性の向上に努める。

研究業務においては、「感染症」「ワクチン」「血液」の大きな3つのテーマでプロジェクトを進めている。「感染症」においては、HTLV-1感染症の診断、感染予防、ATLの治療に関する研究を重点的に推進している。この他にも、血液を介する感染症に関する情報を幅広く収集し、関連する研究を行っている。また「ワクチン」においては、品質向上を目指した試験、研究に加え、平成24年度よりアジュバント含有ワクチンの安全性評価のためのデータベース構築の研究を医薬基盤研と協力して実施している。新しい安全性評価法の開発に結びつけたい。こうした当部の研究業務は、厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費等の補助のもと行われている。

人事の面では、平成25年1月に平松竜司研究員が大阪府立母子保健総合医療センターより着任した。また平成24年4月には日吉真照研究員が熊本大学エイズ学研究センターより着任した。一方、平成25年3月には内田哲也主任研究官、矢野茂生主任研究官が定年退官された。種市麻衣子主任研究官が平成25年3月に退職された。3名ともに長期にわたり血液・安全性研究部を支えていただき、たいへん感謝している。

### 業 績

#### 調査・研究

##### I. 血液製剤のウイルス安全性に関する研究

###### 1. 病原体検出法の研究

###### 1) HTLV-1核酸検査法の標準化

HTLV-1キャリアからATL発症の予後予測因子として末梢血中のHTLV-1プロウイルス量(PVL)が注目されているが、施設毎に独自の測定方法を採用しているため測定結果には大きな差があることが知られる。そこでこれまでに、HTLV-1感染細胞標準品に用いて測定値の標準化を行った。施設の最小検出感度を、感染細胞を低濃度にスパイクしたHTLV-1陽性検体を用いて確認した。その結果、各施設でPVL値約0.04 (%)まで検出出来た。さらにDNA量を500ng-1000ngに増加させると約0.004 (%)まで感度が上がることを確かめた。日本赤十字社の協力で、献血血液のHTLV-1抗体検査でWB法とIF法の結果が不一致となった約150検体を用いてHTLV-1核酸検査をしたところ、WB判定保留群では約40%で核酸陽性となった。このことから核酸検査は、WB判定保留例の確認検査として有効であることが明らかとなった。 [倉光球、大隈和、濱口功]

## 2) DNAマイクロアレイを用いた献血血液における新規病原体検出法の開発

献血血液においてはHIV、HCV、HBV、PvB19などの病原体のスクリーニングが抗体検査及び核酸増幅検査(NAT)によって実施されている。近年、様々な新興・再興感染症が発生し、献血血液に関しても喫緊の対応が求められる事が多い。また、種々の変異株などへの対応を鑑みると、より迅速で多種多様なウイルス検出法の開発が望まれていた。そこで、我々は、HIV、HCV、HBV、PvB19、WNVのゲノム情報を解析し、より多くの株間で検出可能なプライマーをCoCoMo法によって作製した。更にそれらの産物をDNAマイクロアレイで検出するプラットフォームを開発し、HIV (1000IU/mL)、HCV (1IU/mL)、HBV (1IU/mL)、PvB19 (1IU/mL)、WNV (1IU/mL)の感度で検出する事が可能となった。

[滝澤和也、水上拓郎、中島龍生(日本パーカーライジング広島工場)、遠藤大仁(酪農学園大)、山口一成、濱口功]

## 3) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査のコントロールサーベイ事業(1) HCV-NATの感度と特異性の実情把握

NATガイドライン(平成16年)に基づいて血漿分画製剤メーカーと献血血液のスクリーニング実施施設においてウイルス核酸増幅検査(NAT)を実施している。第三者機関によるNATの品質管理の実情把握を目的として、NATコントロールサーベイを実施してきた。平成23年度はHCV-NATの感度と特異性の実情把握を目的として、ブラインド化したHCV遺伝子型パネルを血漿分画製剤メーカー5施設と献血血液のスクリーニング実施施設4施設に

送付し、平成24年度に結果の解析を行った。全施設においてHCV-NATの品質管理が適切に行われていることを確認した。 [水澤左衛子、岡田義昭、佐藤結子、濱口功]

## 4) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査のコントロールサーベイ事業(2) HBV-NATの感度と特異性の実情把握

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(平成17年)に基づいて民間の衛生検査所においてHBV-NATを実施している。本邦では報告されていない遺伝子型のHBVが海外から持ち込まれた場合の検出能力をあらかじめ検討することを目的として、世界中で報告された遺伝子型をほぼ網羅しているWHO国際標準HBV DNA遺伝子型パネルを用いてNATコントロールサーベイを実施した。民間の衛生検査所6施設が参加し、体外診断薬メーカー2社がオブザーバー参加した。結果を解析中である。

[水澤左衛子、岡田義昭、佐藤結子、濱口功]

## 5) 簡便なウイルス濃縮法の開発

血液製剤の安全性確保のためには混入する可能性のあるウイルスをモニターすることは重要である。しかし、原料プールや最終製品から検出するとなると濃度的には従来の核酸増幅法では検出は不可能に近い。そこで、10mLの製剤や血漿から100 $\mu$ L程度までウイルスを濃縮する方法を考案した。本濃縮法は、どこの実験室にもある遠心機で効率良くウイルスが濃縮できる特徴がある。市販のエンドソーム精製試薬を血漿や血漿分画製剤に添加し、低速の遠心機で1500g、30分の遠心によってC型肝炎ウイルス、XMRV、パルボウイルスB19がほぼ100%回収することができた。さらにウシ下痢症ウイルスを用いて感染価を測定したところ、感染性を保持したまま濃縮できることが明らかとなった。

[岡田義昭、野島清子、濱口功]

## 6) HBV関連体外診断用医薬品の性能比較調査

HBV感染動態の重要な指標となる3種のマーカー:HBs抗原、抗HBs抗体、抗HBc抗体について、それらを検出/測定する体外診断用医薬品の性能比較調査を国内で承認を受け販売されている高感度キットについて実施した。なお、本調査には日本赤十字社中央血液研究所より譲渡された献血由来の実検体を用いた。各メーカーに対し全調査結果を報告し、特にHBs抗原キットについては調査結果説明会を開催した。

[大隈和、百瀬暖佳、水落利明、溝上雅史(国立国際医療研究センター)、濱口功]

## 2. 標準品整備に関する研究

### 1) ウイルス等感染症の体外診断薬の評価のための標準品等の整備に関する研究

WHOの2012年ECBS会議における体外診断薬のための標準品等の整備に関する情報を収集した。第二次HIV-1 NAT genotypeパネルが承認された。新たに第三次HBsAg国際標準品と第三次パルボウイルスB19-DNA国際標準品を作製することが承認された。国立感染症研究所は今回制定されたHIV-1 NAT genotypeパネルに引き続き、新たな国際標準品作製のための国際共同研究に参加することになった。 [水澤左衛子、瀧口功、小林和夫(免疫部)]

### 2) HBV感染症体外診断用医薬品の国際標準品制定に関する研究

WHO (ポールエーリッヒ研究所) からの依頼により、第1次HBe抗原及び抗HBe抗体国際標準品の制定に向けた国際共同研究に参加した。HBe抗原及び抗HBe抗体の候補品をWHOから受領し、メーカーの協力を得てそれぞれのキットを用いて検査した。研究結果はHBe抗原、抗HBe抗体ともにWHOに報告した。 [大隈和、百瀬暖佳、瀧口功]

### 3) 体外診断用医薬品の承認申請のための国内検体を用いた血漿パネル (感染症検体パネル) の整備

国内検体を用いた体外診断用医薬品の既承認品との相関性試験に使用する目的で、感染症検体パネルが平成24年4月から交付されることが決定した。そこで交付開始に備え、日本赤十字社中央血液研究所より譲渡された国内献血血液を用いて、HBV及びHCVの感染症検体パネルをウイルス第二部と協同で整備した。 [大隈和、百瀬暖佳、水落利明、加藤孝宣(ウイルス第二部)、巽正志(エイズ研究センター)、瀧口功、小林和夫(免疫部)]

## 3. 輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究

### 1) 病原体不活化に関する研究

赤血球製剤の病原体不活化法として、これまで紫外線照射を検討してきた。紫外線照射による赤血球のダメージを低減することを目的としてビタミンC(VC)添加の有用性と不活化効果への影響を検討した。赤血球にウシ下痢症ウイルス(BVDV)をスパイクし、VC添加直後に紫外線照射するとウイルス不活化効果が認められなくなることから、紫外線照射による不活化のメカニズムは定説である病原体遺伝子の破壊ではなく活性化酸素によるものであること可能性が示唆された。BVDVをスパイクした赤血球製剤にVCを取り込ませた後に紫外線を照射したと

ころ、不活化能の回復がみられた。VCは紫外線照射による赤血球不活化において赤血球の保護剤として有用であることが示された。 [岡田義昭、野島清子、瀧口功]

### 2) パルボウイルス B19 の研究

ヒトパルボウイルス B19 (以下 B19) は培養が困難なウイルスであり、ヒト人赤芽球細胞に親和性を示す。我々が構築した B19 の *in vitro* 感染系では B19 RNA の転写はされるが、B19 構造タンパク質の発現や娘ウイルスの産生は確認できない。Filippone らの報告を基に末梢単核球細胞から赤芽球細胞を誘導し、B19 を感染させたところ、ウイルス抗原の発現と細胞内でのウイルス核酸の複製を認めた。さらに誘導した赤芽球は凍結・保存できること、凍結末梢単核細胞を解凍して誘導した赤芽球も B19 に高感受性であることが明らかになった。

[岡田義昭、野島清子、瀧口功]

### 3) HTLV-1 感染 *in vivo* イメージング解析法の開発

HTLV-1 は主に血液の白血球の一種であるリンパ球のうちの T 細胞 (T リンパ球) に感染するウイルスである。この HTLV-1 感染者 (キャリア) の一部が ATLL (Adult T-cell leukemia, lymphoma: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫) や HAM (HTLV-1 associated myelopathy: HTLV-1 関連脊髄症) などを発症する。主要な HTLV-1 感染ルートは母乳を介した母子感染と考えられており、6 ヶ月以上の長期授乳による母子感染は 15~20% 程度といわれている。しかしながらその生体内での感染メカニズムや感染後の HTLV-1 潜伏組織 (部位) については未だ解明されていない。そこで本研究では蛍光遺伝子 (mCherry) を組み込んだ HTLV-1 を作製し、HTLV-1 感染細胞を *in vivo* で解析可能なシステムの開発を行っている。

[斎藤益満、大隈和、倉光球、荒木久美子、瀧口功]

### 4) 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンを用いた革新的感染予防法の開発

HTLV-1 は T 細胞に感染し、T 細胞同士の接触によって感染・伝達する。母子感染を予防する目的で、人工栄養あるいは短期母乳との併用による感染予防策が講じられてきたが、完全人工栄養法を選択しても約 3-5% において感染が認められる為、ワクチンや抗 HTLV-1 抗体など新たな感染予防策が必要である。そこで我々は、抗 HTLV-1 免疫グロブリン製剤を開発しその有用性を検討することを目的とした。まず、HTLV-1 の cell to cell 感染を *in vitro* で再現できるスクリーニング系を開発した。次に、日本赤十字社より供与された 30 種類の検体を用い、その

有効性を検討した所、PVL%が高値 (PVL>4%) の献血者由来の抗体は強い感染抑制効果を示すことが明らかとなった ( $p<0.001$ )。今後は PVL%高値血漿をプールし、血液製剤の製造工程と同様な形で実験室レベルの抗体製剤を作製し、PBMC での感染抑制能、ヒト化マウスを用いた *in vivo* における感染抑制効果を検討する。

[野島清子、水上拓郎、倉光球、佐藤結子、松本千恵子 (日本赤十字社)、佐竹正博 (日本赤十字社)、田所憲治 (日本赤十字社)、大隈和、濱口功]

#### 5) 組換え VSV 等を用いた HTLV-1 感染症/ATL に対する新規治療法の開発

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染によって引き起こされる成人 T 細胞白血病 (ATL) は、予後不良の疾患であり、現在も有効な治療法は開発されていない。最近 ATL 細胞マーカーとして TSLC1 等が同定され、有効な治療法や早期発症診断法への応用が期待されている。そこで腫瘍溶解能を有する VSV 等を用いて、TSLC1 等を標的とした新規治療法の開発を進めている。

[大隈和、館山誠司 (株式会社マイクロン)、広瀬国孝 (株式会社マイクロン)、森下和広 (宮崎大学)、山本直樹 (国立シンガポール大学)、山口一成、濱口功]

#### 6) HBV 関連 B 細胞性リンパ腫に関する研究

HBV は肝細胞のみならず、B 細胞等のリンパ球にも感染することが報告されている。また、慢性 B 型肝炎患者では B 細胞性リンパ腫の発症頻度が高いことが疫学的データから示唆されている。これらのことから、HBV は B 細胞に感染し、B 細胞性リンパ腫発症機序に関わっている可能性が高い。本研究では、HBV 感染による B 細胞リンパ腫発症機序の解明に向けて以下の研究を進めている。

(1) 肝癌発症に極めて重要である X 蛋白質 (HBx) 遺伝子をヒト化マウスの B 細胞で発現させ、HBV 関連 B 細胞性リンパ腫モデルマウスの樹立を開始している。(2) B 細胞性リンパ腫発症に関わる HBx 結合分子の同定を試みている。(3) HBx の構造基盤構築のため、HBx 全長及び HBx 機能ドメインの調製を行い、HBx 機能ドメインの一部に関して NMR 解析を進めている。

[楠英樹、斎藤益満、益見厚子、大隈和、濱口功]

#### 7) 組換え VSV を用いた HCV 代理ウイルスの開発

C 型肝炎ウイルス (HCV) の *in vitro* 感染アッセイ系を確立する目的で、HCV エンベロープ蛋白と GFP を発現する組換え VSV を作製した。この組換えウイルスが HCV の代理ウイルスとして応用できるか検証した。その結果、

本組換え VSV は HCV に感受性のある肝細胞株に特異的に感染し、その感染は HCV エンベロープ蛋白や受容体に対する種々の抗体により効率的に抑制された。このことは、HCV の *in vitro* 感染アッセイ系に本組換え VSV を HCV 代理ウイルスとして応用できることを示唆した。また、HCV の B 細胞トロピズムを解析するために、ヒト末梢血リンパ球から精製した B 細胞を用いて、この細胞への本代理ウイルスの感染性の有無を検討している。

[大隈和、館山誠司 (株式会社マイクロン)、広瀬国孝 (株式会社マイクロン)、水落利明、濱口功]

#### 8) 組換え VSV を用いた HIV-1 感染症/エイズに対する新規治療法の開発

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染症/エイズに対する現在の標準的治療法である多剤併用療法は非常に効果的ではあるが、副作用や薬剤耐性ウイルスの出現による治療効果の減弱、ウイルスの完全排除が極めて困難等の重大な問題点がある。そのため、それらを改善する新規薬剤の開発が望まれている。そこで新規薬剤候補として、従来の薬剤にない作用機序を有する組換え水疱性口内炎ウイルス (VSV) を作製し、その有効性を *in vitro* や HIV-1 が感染したヒト化マウスを用いて評価している。

[大隈和、渡辺哲 (国立シンガポール大学)、山本直樹 (国立シンガポール大学)、田中勇悦 (琉球大学)]

#### 9) ヒト化マウスを用いたヒト感染症モデルの構築

ヒトの感染症の病態をヒト細胞を生着させたマウスにおいて再現し、解析することを目的とする。まずはじめとして、ヒト臍帯血の単核細胞から造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) を単離し、重度免疫不全マウスである NOG (NOD/SCID/IL2R $\gamma$ KO)、又は NOJ (NOD/SCID/JAK3KO) マウスへ移植することで、ヒト化マウスの作製を行った。成体 NOG マウスの尾静脈経由で移植した場合、概ね移植後 3 ヶ月から 4 ヶ月目には末梢血リンパ球細胞のおよそ 17~80% がヒト CD45 陽性細胞と置き換わり、分化したヒト B 細胞 (CD19 陽性) 及び、T 細胞 (CD3 陽性 CD4 陽性、または CD3 陽性 CD8a 陽性) の生着も認められた。同様に NOJ マウスの新生児肝臓にヒト造血幹細胞を移植した場合でも、移植後 4 ヶ月目には同程度のヒト CD45 陽性細胞と分化したヒト B 細胞、T 細胞の生着成績を得られたことから、以後、病原体を用いた感染実験を行うためのヒト化マウス作製環境が整った。

[滝澤和也、大隈和、水上拓郎、斎藤益満、建石幸子、濱口功]

## 10) 日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立に関する研究

2007年11月に輸血製剤による副作用全数把握に向けてのサーベイランスシステムを構築し、オンライン登録による副作用収集の体制づくりの検討を行っている。7つの大学病院から開始したパイロットスタディは、今年度までに全国の大学病院の半数以上（47大学病院）と300床以下の5病院がシステムに参加している。その結果、日本赤十字社が全国の医療機関への供給した約11%の血液製剤について監視できるようになり、全国網羅のシステムの構築に向けての基盤作りが順調に進行している。

[小高千加子、岡田義昭、種市麻衣子、大隈和、濱口功]

## II. 品質管理に関する業務、研究

### 1. 血液製剤

#### 1) 抗補体性否定試験の試験法標準化と試験法バリデーションについての研究

静注用グロブリンにおける本試験は、アナフィラキシー等の副反応の原因となるグロブリン凝集体に起因する非特異的な補体活性化能が一定以下であることをバイオアッセイで確認する試験である。平成24年度は、抗補体価を定めた参照品を作製し、血液製剤メーカーの品質管理部との共同研究により、試験ごとに参照品の抗補体価を測定するプロジェクトを開始した。平成25年度にこれらの結果を評価し、参照品の整備と運用を開始する。施設間差をなくし試験法を標準化することを目指している。

[野島清子、斎賀菊江、岡田義昭、濱口功]

#### 2) 血液製剤のSLP導入に関する研究

血液製剤の安全性確保に関しては薬事法により「特定生物由来製品」に指定されており、GMPやGVPの遵守に加え、国立感染症研究所において検定を実施し、合格したもののみが市場への出荷を許可（ロットリリース）されている。ロットリリースはWHOなどでもその必要性が強調され、ワクチンにおいて規制当局によるロットリリースに際し、Lot Protocol (SLP)を製造販売業者から提出させ、その内容が当該製品の承認事項に適合しているかを審査する事を必須としている。本邦においても2011年7月4日に薬事法施行規則の一部改正が公布され、国家検定にSLP審査制度を導入する事が決められた。そこで、血液製剤に関し、SLP導入に向けた調査を行い、その意義及び導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討する事を研究目的とした。その結果、米国ではCBERがLot Releaseを承認しており、Lot

release protocolはCBERにより審査・承認されていた。EUにおいてはEuropean Pharmacopoeia内のMonographで規定されており、検定試験もNCLでの実施が求められている。以上の事からも欧米諸国ではSLP審査が血液製剤のロットリリースに必須で有る事が明らかとなった。また、本邦も主要メンバーとして加盟しているWHO機関のBlood Regulators Network (BRN)に関しては規制当局の基準としてSLP審査の実施を求めており、今後、本邦においてもSLP審査の実施の意義及び導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討する必要が有る。

[水上拓郎、濱口功]

## 2. ワクチン・抗生物質

### 1) 新規ワクチン承認前検査における物理化学試験(1)沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン

当該ワクチンにつき、たん白窒素含量試験、pH試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験の4試験を実施した。たん白窒素含量試験については、原液では、製造所の自家試験値と近似した測定値が得られたが、小分け品に関しては、多少の乖離があり、アジュバントの存在によるものと推定された。

[矢野茂生、田中明子、楠英樹、斎藤益満、大隈和]

### 2) 新規ワクチン承認前検査における物理化学試験(2)沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン

当該ワクチンにつき、たん白窒素含量試験、pH試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験の4試験を実施した。アルミニウム含量試験については、製造所のSOPでは、溶解に用いる硝酸の濃度が生物基と異なるため、2つの方法を実施したが、製造所の方法だと、測定値がばらつきやすい傾向があった。また、以上2製剤に関しては、混合するポリオ原液に関してたん白質含量試験も実施した。

[矢野茂生、田中明子、楠英樹、斎藤益満、大隈和]

### 3) 新規ワクチン承認前検査における物理化学試験(3)新型インフルエンザワクチンH5N1

当該ワクチンにつき、たん白質含量試験、浸透圧試験、アルミニウム含量試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験の5試験を実施した。製造所のSOPに大きな問題点はなく、自家試験値との乖離も小さかった。

[矢野茂生、田中明子、楠英樹、斎藤益満、大隈和]

#### 4) 新規ワクチン承認前検査における物理化学試験

##### (4)13 価肺炎球菌ワクチン

当該ワクチンにつき、原液については、遊離サッカライド試験の一部と遊離たん白質試験を、小分け品については、総たん白質及び結合たん白質含量試験とアルミニウム含量試験(ICP)を実施した。遊離たん白質試験において、一部で用いる試薬の適合性に問題があったケースもあったが、おおむね製造所の自家試験値と乖離のない結果が得られた。

[矢野茂生、田中明子、楠英樹、斎藤益満、大隈和]

#### 5) 平成24年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品(抗生物質)の核磁気共鳴(NMR)スペクトル法による確認試験

3つの製剤に関して、標準品、検体、標準品と検体の混合物の3種類の1次元<sup>1</sup>H-NMRスペクトル解析を実施し、各製剤の同定確認を実施した。(1)メロペネム(24ロット)の結果:全ての検体は、標準品とほぼ同じスペクトルを与えたことにより、同一であることが確認された。

(2)バンコマイシン塩酸塩(10ロット)の結果:全ての検体において、バンコマイシン由来のNMRシグナルは標準品のNMRシグナルとほぼ全て一致したことにより、同一であることが確認された。(3)ミノサイクリン塩酸塩(16ロット)の結果:全検体において、ミノサイクリン塩酸塩由来のNMRシグナルは標準品のNMRシグナルとほぼ全て一致したことにより、同一であることが確認された。

[楠英樹]

#### 6) 平成24年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品(抗生物質)の赤外吸収(IR)スペクトル法による確認試験

KBr及びKClディスク法を実施し、標準品と検体のスペクトル比較から同定確認を試みた。(I)ミノサイクリン塩酸塩内服(顆粒:2社、2ロット)、ミノサイクリン塩酸塩内服(錠剤:5社、6ロット)、ミノサイクリン塩酸塩内服(カプセル:3社、3ロット)、ミノサイクリン塩酸塩注射(5社、5ロット)の結果:全ての製剤が標準品と同じ波数に吸収を認められたことから、標準品と同等の成分を含有すると推定された。(II)メロペネム注射(0.25g力価/バイアル:10社、10ロット)、メロペネム注射(0.5g力価/バイアル:10社、10ロット)、メロペネム注射(0.5g力価/キット:4社、4ロット)の結果:全ての製剤が標準品と同じ波数に吸収を認められたことから、標準品と同等の成分を含有すると推定された。

(III)バンコマイシン塩酸塩注射(10社、10ロット)の結果:全ての製剤が標準品と同じ波数に吸収を認められたことから、標準品と同等の成分を含有すると推定された。

[斎藤益満]

#### 7) 網羅的遺伝子発現解析による革新的アジュバント安全評価法の開発

近年、新規ワクチン開発にはアジュバントの存在が欠かせないものがありつつある。しかしながら、アジュバントはその起源や作用機序などが多岐にわたり、他の創薬に比べその有効性そして安全性の指標(マーカー)が未開拓という点が挙げられる。そこで我々はアジュバント含有ワクチンの有効性と安全性の新規評価法の開発を目的に、まず生体内におけるアジュバントの免疫細胞への影響が有効性と安全性のマーカーとして有用であると考へ、それについて検討を行った。2種類のアジュバント、水酸化アルミニウムゲル(Alum)、FCA(Freunds Complete Adjuvant)をそれぞれラットの腹腔内に接種し、接種6時間後と24時間後のラットから脾臓を摘出した。この脾臓における単核球を精製した後、各種免疫細胞の表面抗原に特異的な抗体を用いてアジュバント接種群とコントロール群(無処置と生理食塩水接種)における免疫細胞の増減の変化を比較検討した。その結果、アジュバント接種群とコントロール群の間に優位な差を認めることが出来なかった。本研究成果からアジュバントのみでは免疫細胞への影響がほとんどないと考えられるため、今後はワクチン(抗原)とアジュバントを同時に接種したラットにおいて免疫細胞への影響について検討し、アジュバント含有ワクチンの有効性と安全性の新規評価法の開発を目指す。

[斎藤益満、水上拓郎、百瀬暖佳、倉光球、滝澤和也、荒木久美子、古畑啓子、濱口功]

### III. ワクチン開発および接種法に関する研究

#### 1) 細胞性免疫誘導型リポソームワクチンの開発

当初開発された細胞性免疫誘導型インフルエンザワクチンはウイルス感染防御誘導能に優れ、異なるウイルス亜型に対しても奏功することから新型インフルエンザウイルスの発生時対応としても有効であると期待されたが、その一方で、ペプチドワクチンに特有の、HLA拘束性、低免疫原性という2つの解決すべき課題があった。これらの課題を解決すべく本年度行われた検討の結果、ペプチドの代わりにインフルエンザウイルスを構成するタンパクのアミノ酸組成情報に基づいて作製された合成タンパクをワクチン抗原として使用することにより、グロー

バルに奏功し、かつ安全性の高いインフルエンザワクチンの創製が可能であることが明らかになった。

[種市麻衣子、内田哲也]

## 2) 結核ブースターワクチンの開発

### (1) ワクチン候補用抗原である結核菌組換えタンパク質の DTH による評価

昨年度未発症結核菌感染者における抗体応答および結核菌蛋白質発現を検討した結果から、Ag85 および MDP-1 を内因性再燃を防止し、成人の肺結核の発症を予防するワクチン候補と期待される抗原分子として選択した。その組換えタンパク質を、BCG 投与モルモットモデルにブースターとして条件を変えて投与し、免疫応答を遅延型過敏反応 (DTH) で評価した。その結果各抗原および PPD に対する DTH 反応で増強が認められたので、ブースターワクチン抗原候補とした。

[前山順一、岡真優子 (大阪市大)、松本壮吉 (大阪市大)、山本三郎 (バイオセーフティ管理室、日本 BCG 研究所)]

### (2) 結核菌組換えタンパク質の結核菌感染防御効果によるブースターワクチンとしての評価

ワクチン候補評価のために三回の噴霧感染実験を行った。実験手順の共有化、安全性の確認、および手技の習熟からブースターワクチン候補評価までを目的とした。動物モデルとしての BCG 投与モルモットに対し、ワクチン候補として、広く知られる結核菌抗原 Ag85B、DNA 結合性タンパク質 MDP-1 および CpD-DNA アジュバントである G9.1 を用い、免疫条件を変えて追加免疫し、強い DTH を示す群を選択した。続いてコントロール群および実験群に強毒結核菌を噴霧感染し、5 週後に採取した肺・脾臓の残存菌数を培養法にて算定し、ブースターワクチンの結核防御効果の指標として評価したところ、良好な免疫賦活効果が得られたので、さらに投与方法・投与量等の最適条件について検討を続けている。

[前山順一、山崎利雄 (バイオセーフティ管理室)、網康至 (動物管理室)、松本壮吉 (大阪市大)、伊保澄子 (福井大学)、山本三郎 (バイオセーフティ管理室、日本 BCG 研究所)]

## IV. 血液に関する研究

### 1) 先天性赤芽球癆の原因遺伝子の機能解析

先天性赤芽球癆 (DBA) は、造血幹細胞からの赤芽球分化・増殖異常により重症の貧血をおこす。リボソームタンパク質遺伝子のヘテロ接合変異が原因として知られる。新規開発した q-PCR を用いた DBA 欠失遺伝子同定法等に

よって遺伝子異常が明らかとなった DBA 患者末梢血から多能性幹細胞の樹立のため、熊本大学、担当医師・患者等の連携が構築できるよう整備を進めた。熊本大学発生医学研究所の協力により 2 症例の DBA 患者から多能性幹細胞の樹立に成功した。今後、リボソームストレスから赤芽球分化抑制が誘導されるメカニズムについて解析を進め新しい治療法開発を目指す。

[倉光球、江良拓実 (熊本大学)、濱口功]

### 2) 造血幹細胞特異的チロシンキナーゼ Tie2 の機能解析

造血幹細胞の機能発現には、造血 niche を構成する niche 細胞が産生する Ang1 によって、造血幹細胞の Tie2 が活性化されることが重要であると考えられている。一方で我々は、血液細胞での Ang1 過剰発現によって Tie2 のチロシンリン酸化が亢進することを見出した。血液細胞内における Ang1 の発現亢進は Tie2 の過剰発現によっても誘導されたが、培養液中への Ang1 の放出は抑制された。以上の結果から、オートクラインによる Ang1/Tie2 の活性化経路が存在する可能性が示された。

[百瀬暖佳、濱口功]

### 3) ATL モデルマウスにおける ATL 癌幹細胞特性の解明

我々は ATL 様病態のモデルマウス (HTLV-1 Tax-Tg) の脾腫中に存在する癌幹細胞に注目し、ATL 癌幹細胞と ATL 発症との関係解明のために研究を進めている。ATL 進行時の各種ストローマ細胞や微小環境の変化を FACS 及び組織学的に検討した所、脾臓では血管内皮が、骨髄では Fibroblastic reticular cells や血管内皮細胞の顕著な増加が認められた。また骨髄では破骨細胞の異常な増加と活性化が認められ、高カルシウム血症の原因となっている可能性が示唆された。これらのニッチ細胞を標的とした治療薬の開発を試みている。

[水上拓郎、滝澤和也、長谷川秀樹 (感染病理部)、William Hall (University College Dublin)、濱口功]

### 4) T 前駆細胞の分可能に関する研究

初期の T 前駆細胞 (ETP) の分化能に関して、特に胎生期に胸腺に移動する時期の ETP の能力については不明な点が多かった。そこで我々は胎生期・出生後の ETP の能力を Single cell level で解析し、初期の ETP が granulocyte-monocyte 及び T リンパ球 & B リンパ球への分可能を持ち、megakaryocyte-erythroid への分可能は有していない事を明らかにし、骨髄から胸腺への移動の過程にどのような変化が起こっているかを分子レベルで

明らかにした。[Luc S, 水上拓郎、Sten eirik Jacobsen]

#### 5) IRF-2 のマウス造血幹細胞に及ぼす影響について

これまで我々はインターフェロン制御転写因子 IRF-2 がマウス骨髄細胞の Stem cell 分画に高発現していることと、IRF-2 欠損マウスの骨髄細胞における KSL (c-kit+, Sca-1+, Lin-) の X 線照射マウスへの移植後の生着率が低いことを報告した。IRF-2 欠損マウス由来の骨髄細胞全体を X 線照射マウスに移植するとき、移植細胞数を多くするとある程度の細胞生着が認められた。このことから KSL 以外の分画に骨髄再建能を持つ細胞が存在している可能性を考えている。また IRF-2 欠損マウスにおいて骨髄造血幹細胞に対する一型 IFN による影響以外のメカニズムの検索も試みている。 [益見厚子]

#### 6) 発生初期の造血システムの解析

血球系細胞の供給元である造血幹細胞は胎生期初期に形成されるが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。特に一次造血の開始以前についてはほとんど解析がなされていない。そこで、造血幹細胞の運命決定機構の解明に向け、妊娠初期のマウス胎児における造血幹細胞発生に関わる遺伝子の発現パターンを、免疫組織化学により解析した。[平松竜司、水上拓郎、濱口功]

#### 7) マウス胸腺の微小環境に関する研究

胸腺は免疫応答の司令塔の役割を果たす T 細胞の分化誘導器官であり、胸腺が免疫システムにとって最も大切な臓器といえるが、その微小環境の細胞分子機構については殆ど解明されていない。胸腺微小環境を主に構成する上皮細胞は皮質部ではケラチン 8/18、髄質部ではタイプ I のケラチン 5/14 と 1/10 が発現しているが、その役割について不明である。今回、マウス胸腺上皮細胞において、タイプ I ケラチンがデスモゾームの構造と  $\beta$ -カテニンの発現を制御し、胸腺の組織構築を保持することを見いだした。 [小高千加子]

### V. 生物学的製剤の国家検定、収去試験、抜き取り検査、依頼試験、承認前試験等の実績

#### 1. 国家検定

血液製剤力価試験：96 ロット  
免疫グロブリン G 重合体否定試験：111 ロット  
抗補体性否定試験：78 ロット  
含湿度試験：213 ロット

ホルムアルデヒド含量試験：186 ロット  
たん白質含量試験（ローリー法）：153 ロット  
たん白窒素含量試験：19 ロット  
凝固性たん白質含量及び純度試験：21 ロット  
アルミニウム含量試験（スチルバゾ）：5 ロット  
アルミニウム含量試験（ICP）：29 ロット  
フェノール含量試験：11 ロット  
ヘモグロビン含量試験：5 ロット  
異常毒性否定試験：265 ロット  
不活化ポリオワクチンの異常毒性否定試験（参考試験）：22 ロット  
発熱試験：72 ロット

#### 2. 収去試験

抗 A 血液型判定用抗体、4 検体（適：4 検体）  
抗 B 血液型判定用抗体、4 検体（適：4 検体）  
抗 D 血液型判定用抗体、6 検体（適：6 検体）  
抗ヒトグロブリン抗体、4 検体（適：4 検体）  
NMR 試験：50 ロット  
赤外吸収試験：50 ロット

#### 3. 抜き取り検査

たん白窒素含量試験：7 ロット  
含湿度試験：2 ロット  
pH 試験：2 ロット  
ヒスタミン含量試験：2 ロット  
異常毒性否定試験：7 ロット  
発熱試験：7 ロット  
セルロースアセテート膜電気泳動試験：2 ロット  
熱安定性試験：2 ロット  
同定試験：2 ロット  
異種たんぱく質否定試験：2 ロット

#### 4. 依頼検査

たん白質含量試験（ローリー法）：44 ロット  
たん白窒素含量試験：1 ロット  
ホルムアルデヒド含量試験：2 ロット  
チメロサル含量試験：2 ロット

#### 5. 承認前検査

たん白質含量試験：10 サンプル  
たん白窒素含量試験：25 サンプル  
ホルムアルデヒド含量試験：7 サンプル  
アルミニウム含量試験（スチルバゾ）：7 サンプル  
アルミニウム含量試験（ICP）：3 サンプル



pH 試験：6 サンプル  
チメロサル含量試験：1 サンプル  
浸透圧試験：1 サンプル  
遊離サッカライド試験：3 サンプル  
遊離たん白質試験：13 サンプル  
異常毒性否定試験：4 サンプル  
発熱試験：2 サンプル

## 6. 行政検査

異常毒性否定試験：1 ロット

## 7. 総合判定

### (国家検定)

乾燥フィブリノゲン：5 ロット  
乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子：21 ロット  
乾燥濃縮人アンチトロンビン III：31 ロット  
人ハプトグロビン：5 ロット  
筋注用人免疫グロブリン：7 ロット  
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン：1 ロット  
抗破傷風人免疫グロブリン：1 ロット  
乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン：7 ロット  
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン：5 ロット  
pH4 処理酸性人免疫グロブリン：25 ロット  
PEG 処理人免疫グロブリン：22 ロット  
PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン：2 ロット  
人血清アルブミン：239 ロット  
加熱人血漿たん白：7 ロット  
乾燥抗 D 人免疫グロブリン：2 ロット  
抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット  
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット  
ポリエチレングリコール抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

### (抜き取り試験)

第Ⅸ因子(複合体含む)：5 ロット  
ヒスタミン加人免疫グロブリン：2 ロット

## 国際協力関係業務

1) 2012 年 5 月 11 日：韓国 Chung-Ang University 及び Tonsei University の研究者に対し「感染研の業務」の講義を行った。 [瀧口功]  
2) 2012 年 5 月 11 日：韓国 Chung-Ang University 及び Tonsei University の研究者に対し「HCV-RNA、HBV-DNA、HIV-RNA の国内標準品」の講義を行った。 [岡田義昭]

3) 2012 年 5 月 11 日：韓国 Chung-Ang University 及び Tonsei University の研究者に対し「HEV-RNA の国内標準品」の講義を行った。 [水澤左衛子]  
4) 2012 年 5 月 11 日：韓国 Chung-Ang University 及び Tonsei University の研究者に対し「HTLV-1 検出システムの標準化」の講義を行った。 [倉光球]  
5) 2012 年 5 月 11 日：韓国 Chung-Ang University 及び Tonsei University の研究者に対し「日本におけるヘモビジランス」の講義を行った。 [小高千加子]  
6) 2013 年 1 月 28 日：JICA 研修「安全な血液医療」(中米地域) コースで、「細菌感染症」の講義を行った。 [瀧口功]  
7) 2013 年 1 月 29 日：JICA 研修「安全な血液医療」(中米地域) コースで、「ウイルスの不活化・除去」の講義を担当した。 [岡田義昭]  
8) 2013 年 1 月 29 日：JICA 研修「安全な血液医療」(中米地域) コースで、「ヘモビジランス」の講義を担当した。 [小高千加子]  
9) 2013 年 3 月 7 日：JICA 研修「AIDS の予防及び対策」コースで、「ヘモビジランス」の講義を行った。 [小高千加子]  
10) 2013 年 3 月 7 日：JICA 研修「次の 10 年に向けての AIDS の予防及び対策」において、「HIV の感染機構 Mechanism of HIV infection」の講義を行った。 [大隈和]

## 研修業務

1) 2012 年 6 月 30 日：感染研市民セミナーにおいて、「HTLV-1 感染症について」の講義を行った。 [瀧口功]  
2) 2012 年 10 月 23 日：知の市場において、「血液製剤の品質管理」の講義を行った。 [瀧口功]

## 審議会等への参加

医薬品第二部会 [瀧口功]  
血液事業部会 [岡田義昭、瀧口功]  
医療機器・体外診断薬部会 [瀧口功]  
安全技術調査会 [岡田義昭、瀧口功]  
血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会 [岡田義昭]  
血液事業部会運営委員会 [岡田義昭]  
移植用臍帯血基準検討会 [瀧口功]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

## 1. 欧文発表

- 1) Dominguez-Sola D, Victora GD, Ying CY, Phan RT, Saito M, Nussenzweig MC, Dalla-Favera R. The proto-oncogene MYC is required for selection in the germinal center and cyclic reentry. *Nature Immunol.* 13:1083-1091, 2012
- 2) Sun X, Saito M, Sato Y, Chikata T, Naruto T, Ozawa T, Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A, Takiguchi M. Unbiased analysis of TCR $\alpha/\beta$  chains at the single-cell level in human CD8(+) T-cell subsets. *PLoS One.* 7:e40386, 2012
- 3) Fukazawa H. and Masumi A. The conserved 12-amino acid stretch in the inter-bromodomain region of BET family proteins functions as a nuclear localization signal. *Biol Pharm Bull.* 35: 2064-2068, 2012
- 4) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, and Kato T: The Reference Panel of Japan for Evaluation of Hepatitis C Virus RNA and Core Antigen Quantitative Assays. *J Clin Microbiol.* 50: 1943-1949, 2012
- 5) Miyauchi K, Urano E, Takeda S, Murakami T, Okada Y, Cheng K, Yin H, Kubo M, and Komano J. Toll-like receptor(TLR)3 as a surrogate sensor of retroviral infection in human cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 424: 519-523, 2012
- 6) Kusunoki H, Okuma K, Hamaguchi I. Estimation of lactose interference in vaccines and a proposal of methodological adjustment of total protein determination by the Lowry method. *Jpn J Infect Dis.* 65: 489-494, 2012
- 7) Uchiumi F., Larsen, S. Masumi A. and Tanuma S. The putative implications of duplicated GGAA-motifs located in the human interferon genes (ISGs). Sequence and Genome Analysis I – Humans, Animals and Plants. *iConcept Press.* 2012
- 8) Krayukhina E, Uchiyama S, Nojima K, Okada Y, Hamaguchi I, and Fukui K.: Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity. *J. Biosci Bioeng.* 115: 104-110, 2013
- 9) Odaka C, Kato H, Ostubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneich M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, and Hamaguchi I.: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan, A pilot study. *Transfusion Apheresis Science.* 48: 95-102. 2013
- 10) Takagi A, Kobayashi N, Taneichi M, Uchida T, Akatsuka

T. Coupling to the surface of liposomes alters the immunogenicity of hepatitis C virus-derived peptides and confers sterile immunity. *Biochem Biophys Res Comm.* 430: 183-189, 2013

11) Harikae K, Miura K, Shinomura M, Matoba S, Hiramatsu R, Tsunekawa N, Kanai-Azuma M, Kurohmaru M, Morohashi KI, Kanai Y. Heterogeneity in sexual bipotentiality and plasticity of granulosa cells in developing mouse ovaries. *J Cell Sci.* 126: 2834-2844, 2013

12) Masumi A. Hematopoietic stem cell and response to interferon. “Stem cell biology in normal life and human diseases.” p65-77, In Tech Book, 2013

13) Tanio M, Kusunoki H, Kohno T:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  backbone resonance assignments of the monomeric human M-ficolin fibrinogen-like domain secreted by *Brevibacillus choshinensis*. *Biomol NMR Assign.* in press

14) Takizawa K, Nakashima T, Mizukami T, Kuramitsu M, Endoh D, Kawauchi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta RA, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Degenerate polymerase chain reaction strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus during blood screening. *Transfusion.* in press

15) Baylis A, Blümel J, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H, Okada Y, C. Nübling M, Hanschmann K, and the HEV Collaborative Study Group: World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerging Infectious Diseases.* in press

16) Odaka, H-H. Mathias, K. Takizawa, Y. Nishikawa, M. Yano, M. Matsumoto, R. Boyd, G. A. Holländer. TGF-beta type II receptor expression in thymic epithelial cells inhibits their development of Hassall's corpuscle in mouse. *Int Immunol.* in press.

## 2. 和文発表

1) 内田哲也：次世代ワクチン開発の方向性-細胞性免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発、呼吸器内科、第22巻6号、538-544、2012

2) 水澤左衛子、岡田義昭：肝炎ウイルスの核酸増幅試験法のための標準品、臨床化学。第41巻、日本臨床化学会、234-239、2012

3) 浜口功：XMRV と輸血、日本輸血細胞治療学会誌、第58巻5号、699-703. 2012

4) 浜口功: 輸血と感染症、臨床病理、第61巻5号、414-417、2013

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Kitazawa J, Kato H, Odaka C and the Hemovigilance Research Group supported by Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare. Hemovigilance in Japan: an interim report. AABB Annual Meeting, Boston, MA, Oct. 2012
- 2) Okuma K, Watanabe S, Tanaka Y, Yamamoto N, Rose JK, Hamaguchi I. Recombinant Vesicular Stomatitis Viruses Targeting HIV-1-Infected Cells Control HIV-1 Infection in a Humanized Mouse Model. American Society for Virology, 31<sup>st</sup> Annual Meeting. Madison, Wisconsin, Jul. 2012
- 3) Masumi A, Takizawa K, Mizukami T, Kuramitsu M, Momose H, Yamaguchi K and Hamaguchi I, Interferon regulatory factor-2 regulates hematopoietic stem cell in mouse bone marrow. International Society of Interferon and Cytokine Research. Geneva, Swiss, Sep. 2012
- 4) Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Yamazaki J, Masumi A, Hall WW, Hasegawa H, Yamaguchi K and Hamaguchi I. Identification of Leukemic Stem Cells and Their Niche in Adult T Cell Leukemia Using the Tax-Transgenic Mouse Model. 54th Annual meeting of American Society of Hematology meeting, Atlanta GA, December 8-11, 2012

### 2. 国内学会

- 1) 浜口功: XMRV と輸血. 第60回日本輸血・細胞治療学会、郡山、2012年5月
- 2) 水澤左衛子、岡田義昭: 核酸増幅検査のためのE型肝炎ウイルスのWHO国際標準品の制定のための共同研究と日本の国内標準品の作製について、第60回日本輸血・細胞治療学会総会、郡山、2012年5月
- 3) 益見厚子、滝澤和也、水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、山口一成、濱口功: インターフェロン制御転写因子(IRF-2)の血液細胞分化における影響について、日本生化学会関東支部会、前橋、2012年6月
- 4) 倉光球、大隈和、矢持忠徳、山岸誠、水上拓郎、百瀬暖佳、滝澤和也、菅村和夫、山口一成、渡邊俊樹、浜口功: HTLV-1 核酸検査標準品としてのHTLV-1感染細胞株TL-0m1の性状解析、第5回HTLV-1研究会、東京、2012年8月
- 5) 大隈和、舘山誠司、森下和広、広瀬国孝、山本直樹、

山口一成、浜口功: 腫瘍溶解性ウイルスVSVを用いたATLに対する新規治療法の開発、第5回HTLV-1研究会、東京、2012年8月

- 6) 水上拓郎: 動物モデルを用いたATL癌幹細胞及びそのニッチの同定、第5回HTLV-1研究会、東京、2012年8月
- 7) 水上拓郎、滝澤和也、山崎淳平、倉光球、百瀬暖佳、益見厚子、長谷川秀樹、山口一成、浜口功: 動物モデルを用いたATL癌幹細胞及びそのニッチの解析、第154回日本獣医学会学術集会、岩手、2012年9月
- 8) Takuo Mizukami, Kazuya Takizawa, Madoka Kuramitsu, Haruka Momose, Jumpei Yamazaki, Atsuko Mausmi, Hideki Hasegawa, William W Hall, Kazunari Yamaguchi, Isao Hamaguchi.: Identification of cancer stem cell niche in Adult T-Cell Leukemia / lymphoma (ATL) model mouse, 第74回日本血液学会学術集会、京都、2012年10月
- 9) 百瀬暖佳、水上拓郎、倉光球、滝澤和也、益見厚子、浜口功: 遺伝子発現解析による安全性評価法の新規製法インフルエンザHAワクチンへの適応に向けた試み、第16回日本ワクチン学会、横浜、2012年11月
- 10) 斎藤益満、水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、石井健、浜口功: 網羅的遺伝子発現解析を用いたアジュバント含有ワクチン安全性評価法の開発と展開、第16回日本ワクチン学会、横浜、2012年11月
- 11) 前山順一、伊保澄子、岡真優子、松本壮吉、山本三郎: 結核ブースターワクチンとしての結核菌組換えタンパク質およびアジュバントの評価、第16回日本ワクチン学会学術集会、横浜、2012年11月
- 12) 岡田義昭、野島清子、浜口功: 末梢血単核球から誘導した赤芽球のヒトパルボウイルスB19に対する感受性の解析、第60回ウイルス学会、大阪、2012年11月
- 13) 下池貴志、野島清子、脇田隆宇、岡田義昭: 血液製剤におけるC型肝炎ウイルスの不活化の検討、第60回ウイルス学会、大阪、2012年11月
- 14) 大隈和、舘山誠司、森下和広、広瀬国孝、山本直樹、山口一成、浜口功: TSLC1分子を標的とする腫瘍溶解性ウイルスVSVを用いた新規抗ATL療法の開発、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月
- 15) 岡田義昭: 血液製剤のウイルス感染症対策、第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月
- 16) 小高千加子: 輸血製剤副作用情報収集システム、平成24年度全国大学病院輸血部技師会議、岡山、2012年11月
- 17) 浜口功: 輸血と感染症、第59回日本臨床検査医学会学術集会、京都、2012年11月
- 18) 小高千加子, Anne Loranger, Normand Marceau: Ke

- ratin 8 is required for integrity of network architecture. 第41回日本免疫学会総会、神戸、2012年12月
- 19) 浜口功：HTLV-1 総合対策、第 59 回日本輸血細胞治療学会九州支部会総会、別府、2012 年 12 月
- 20) 浜口功：ヘモビジュランスを推進する輸血副作用のオンライン報告システム、第 27 回 Transfusion Medicine Conferenc, 葉山、2013 年 1 月
- 21) 前山順一、伊保澄子、岡真優子、井坂雅徳、松本壮吉、山本三郎：BCG Tokyo 株のサブポピュレーション BCG-II を用いた結核ブースターワクチン候補の評価、第 86 回日本細菌学会総会、千葉、2013 年 3 月
- 22) 野島清子、岡田義昭、内山進、浜口功：血漿由来静注用グロブリン製剤中のグロブリン凝集体の検出法の改良、第 133 回日本薬学会、横浜、2013 年 3 月
- 23) 深澤秀輔、益見厚子：クロマチン結合蛋白質 BET ファミリーによる細胞機能調節、第 132 回日本薬学会、横浜、2013 年 3 月
- 24) 内藤幹彦、益見厚子：臨床応用をめざした薬学の基礎研究 (シンポジウム)、第 132 回日本薬学会、横浜 2013 年 3 月
- 25) 平松竜司、松岡俊樹、吉田千春、高山秀一、松尾 勲：マウス着床後胚発生における外的因子の影響について、第 155 回日本獣医学会、東京、2013 年 3 月